HTLV-1 ぶどう膜炎

要 旨

HTLV-1ぶどう膜炎は無症候キャリアに合併する眼内炎症である。主訴は霧視、飛蚊症、視力低下等で、片眼あるいは両眼に生じる。このぶどう膜炎は副腎皮質ステロイド薬によく反応し、視力予後は良好であるが、約30%の患者でぶどう膜炎が反復して起こる。全身合併症としてBasedow病の既往、HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) がみられることがあるが、成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) の合併は極めて稀である。

〔日内会誌 106 : 1410～1416, 2017〕

望月 學¹⁾

鴨居 功樹¹⁾

寺田 裕紀子²⁾

Key words HTLV-1 ぶどう膜炎, HTLV-1 無症候キャリア, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM), 成人T細胞白血病 (ATL)

はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1) 感染は全身諸臓器にさまざまな病変を生じるが、眼科領域では①HTLV-1キャリアとHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) に生じる眼内炎症 (HTLV-1ぶどう膜炎あるいはHTLV-1関連ぶどう膜炎)、②同じくキャリアに生じるSjögren症候群と角膜上皮障害、③成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) に生じるATL細胞の眼内浸潤とサイトメガロウイルス網膜炎 (日和見感染：免疫低下状態における日和見感染症としての網膜炎) とが知られてい

る。このなかで、HTLV-1ぶどう膜炎は、1990年代に一連の疫学的、臨床的、ウイルス学的調査研究^{1～3)}により、ATL、HAMに次ぐ第3のHTLV-1関連疾患として確立されたものである⁴⁾。本稿では、主にHTLV-1ぶどう膜炎について、その症状、診断、治療、病理ならびに疫学について解説する。

1. ぶどう膜炎とは

ぶどう膜炎は眼内組織に生じる炎症疾患の総称である。一般的に、炎症の主座が眼内のどの部位にあるかにより、前部ぶどう膜炎 (虹彩炎、虹彩毛様体炎)、中間部ぶどう膜炎 (硝子体炎)、

¹⁾東京医科歯科大学大学院眼科学分野, ²⁾東京都健康長寿医療センター眼科

Recent advances in diagnosis and treatment of HTLV-1-associated diseases. Topics : VII. HTLV-1 Uveitis.

Manabu Mochizuki¹⁾, Koju Kamoi¹⁾ and Yukiko Terada²⁾: ¹⁾Department of Ophthalmology & Visual Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan and ²⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Metropolitan Geriatrics Hospital, Japan.

図1 ぶどう膜炎の病型

後部ぶどう膜炎（網膜炎，脈絡膜炎，網脈絡膜炎），汎ぶどう膜炎（眼内組織の全て）の4つの病型に分類される（図1）。前部ぶどう膜炎が最も多く，次いで，汎ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎，中間部ぶどう膜炎の順である。治療は，前部ぶどう膜炎では主に局所投与（点眼，結膜注射）で行われ，中間部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎，汎ぶどう膜炎では全身投与（内服）が用いられる。視力予後は，網膜が冒される後部ぶどう膜炎と汎ぶどう膜炎が前部ぶどう膜炎よりも不良である。

ぶどう膜炎の病因は人種，国，地域により大きく差異があるが，一般的に，感染性ぶどう膜炎は15～20%，非感染性あるいは自己免疫性ぶどう膜炎は35～40%，病因が特定できない特発性ぶどう膜炎は30～40%である。本邦におけるぶどう膜炎の病因は，かつてはBehçet病が第1位であったが，最近のぶどう膜炎全国調査では第6位にまで減少し，サルコイドーシスがぶ

う膜炎全体の約11%を占めて第1位である⁵⁾（表1）。

ぶどう膜炎の症状は，霧視，飛蚊症，目の充血，羞明感（眩しさ），眼痛，飛蚊症，視力低下等眼内の病変部位により多彩である。臨床経過も急性，慢性，再発性等ぶどう膜炎の病因により異なる。

ぶどう膜炎の治療は，感染性ぶどう膜炎は感受性のある抗菌薬，抗ウイルス薬等を点眼あるいは全身的に投与する。一方，自己免疫性ぶどう膜炎（Behçet病，原田病，サルコイドーシス等）は，副腎皮質ステロイド薬と各種免疫抑制薬あるいは生物製剤で治療する。

2. HTLV-1ぶどう膜炎

HTLV-1ぶどう膜炎はHTLV-1感染が原因でキャリア，あるいはHAM患者に生じる眼内炎症疾患である。その症状・臨床像，診断，治療，疫学ならびに病理について以下に解説する。

表1 全国ぶどう膜炎疫学調査

(文献5より許可を得て和訳転載)

原因疾患の内訳	比率 (%)
サルコイドーシス	10.6
原田病	7.0
急性前部ぶどう膜炎	6.5
強膜炎	6.1
ヘルペス性虹彩炎	4.2
ペーチェット病	3.9
細菌性眼内炎	2.5
眼内リンパ腫	2.5
ポスナーシュロスマン症候群	1.8
網膜血管炎	1.6
糖尿病性虹彩炎	1.4
結核性ぶどう膜炎	1.4
急性網膜壊死	1.4
眼トキソプラズマ症	1.3
多発消失性白点症候群 (MEWDS)	1.0
真菌性眼内炎	1.0
サイトメガロウイルス網膜炎	1.0
HTLV-1 ぶどう膜炎	0.8
炎症性腸疾患	0.8
その他	10.3
不明	33.5
合計 3,830 人	100.0

1) HTLV-1 ぶどう膜炎の症状・臨床像

HTLV-1 ぶどう膜炎患者の多くは、硝子体に炎症細胞が中等度～高度に浸潤し、硝子体混濁を生じる(図2)。そのため、患者は霧視や飛蚊症を自覚し、次第に視力低下を来たしてくる。患者の多くに非特異的な前部ぶどう膜炎がみられ、網膜血管炎(後部ぶどう膜炎)もみられることがあるが軽度である。眼内炎症の主座により、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎に分類されるが、HTLV-1 ぶどう膜炎の大半の患者は「中間ぶどう膜炎」で、次いで「汎ぶどう膜炎」の病型を呈する。

2010～2014年の期間にHTLV-1高浸淫地域の宮崎県都城市宮田眼科に通院したぶどう膜炎患者949名(男363名、女586名)の中で、HTLV-1 ぶどう膜炎は135名(14.2%)であった。この135名のHTLV-1 ぶどう膜炎患者を調査解析した結果⁶⁾をもとに、本症の臨床像の詳細を以下に述べる。

図2 HTLV-1 ぶどう膜炎の眼底写真

26歳の女性。1週間前からの飛蚊症と軽度の視力低下で受診。血清抗HTLV-1抗体価 1,024倍 (PA法)。

左：右眼眼底(異常なく、矯正視力は1.5)。

右：左眼眼底(中等度の硝子体混濁があり矯正視力は0.9)。

プレドニゾロン内服(30 mg/日から開始し、3週間で漸減・中止)の治療により左眼の硝子体混濁は消退し、矯正視力は1.5に回復した。

(1) 性・年齢

女性に多く、性差（女性/男性）は105/30（3.5）であった。発症年齢は小児から若年成人、高齢者まで広く分布するが、発症年齢のピークは女性50歳代、男性60歳代であった。

(2) 主訴

初診時の主訴は霧視（62%）が最多で、次いで飛蚊症（44%）、視力低下（44%）、目の充血（8%）、眼痛（2%）、羞明感（1%）の順である。

(3) 罹患眼

1年間以上経過を観察した患者で、両眼性は47%、片眼性は53%であった。このようにHTLV-1ぶどう膜炎は両眼性と片眼性がほぼ同数である。

(4) ぶどう膜炎の病型

最も多い病型は、汎ぶどう膜炎（50%）、次いで中間部ぶどう膜炎（29%）、前部ぶどう膜炎（21%）、後部ぶどう膜炎（1%）の順であった。

(5) ぶどう膜炎の再発

30%（40/135）のHTLV-1ぶどう膜炎患者でぶどう膜炎の再発がみられた。そのうち、26名は2回のぶどう膜炎エピソード、7名は3回、6名は4回、1名は5回のぶどう膜炎が記録されていた。

(6) 眼合併症

HTLV-1ぶどう膜炎患者は経過中にさまざまな眼合併症を生じる。135名の患者のなかで、白内障は111名（82%）、緑内障38名（28%）、ドライ・アイ（涙液層破壊時間が10秒未満）29名（21%）、黄斑浮腫7名（5%）、黄斑上膜5名（4%）などの眼合併症がみられた。

白内障手術は47名に行われ、術後視力は良好であった。緑内障は薬物治療で治療するが、それでも眼圧コントロールが不良のために緑内障手術が行われた患者は3名（2%）であった。

(7) 全身合併症

HTLV-1ぶどう膜炎の一部の患者にBasedow病の既往があることが報告されている⁷⁾。135名のHTLV-1ぶどう膜炎患者のうち23名（17%）

に甲状腺機能異常があり、うち21名はぶどう膜炎発病前から甲状腺機能亢進症があり、methimazoleにより治療されていた。ぶどう膜炎の発症が甲状腺ホルモンの影響か、あるいはmethimazoleなどの薬剤の影響かは不明である。

HAMとの合併は135名中6名（4%）にみられた。うち2名はぶどう膜炎発病前からHAMに罹患していたが、4名はHTLV-1ぶどう膜炎の経過観察中にHAMが発病した。

ATLとHTLV-1ぶどう膜炎の合併は3名（2%）にみられた。1名はHTLV-1ぶどう膜炎の経過観察中に慢性型ATLが発病した症例で、2名はHTLV-1ぶどう膜炎の診断時の全身検査でくすぶり型ATLが発見された患者である。

その他の全身合併症としては、135名のHTLV-1ぶどう膜炎患者のうち、5名（4%）で慢性関節リウマチ、3名（2%）で間質性肺炎、3名（2%）でSjögren症候群がみられた。

このように、HTLV-1ぶどう膜炎患者では様々な全身合併症を伴うことがあるので、本症と診断された患者では注意深い全身検査と経過観察が必要である。

2) HTLV-1ぶどう膜炎の診断

ぶどう膜炎があり、血清HTLV-1抗体が陽性であり、HTLV-1以外の病因が除外されることで診断される。除外診断としては、本症と類似の眼症状（特に硝子体混濁）を呈するサルコイドーシスは特に重要である。我が国では、サルコイドーシスはぶどう膜炎の原因疾患の第1位であり、頻度が高いので、血清アンジオテンシン変換酵素、胸部X線検査などは必ず行い、注意して鑑別する必要がある。

3) HTLV-1ぶどう膜炎の治療と予後

HTLV-1ぶどう膜炎は副腎皮質ステロイドによく反応するので、副腎皮質ステロイドの点眼あるいは内服が第一選択薬である。実際に、前述の135名のHTLV-1ぶどう膜炎患者の治療内

容をみると、全例において前部ぶどう膜炎の活動性がある時期に0.1%ベタメタゾン点眼薬が用いられ、前部ぶどう膜炎は消炎した。中間部ぶどう膜炎が強い13名（10%）では、トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト）の眼周囲注射が用いられ、中等度の汎ぶどう膜炎のあった45名（33%）の患者ではプレドニゾロン内服を用いられ、軽快している。

一般に、HTLV-1ぶどう膜炎の視力予後は良好とされる。実際に、135名のHTLV-1ぶどう膜炎患者の初診から1年、5年、10年の矯正視力の経過については、初診時（眼内炎症が生じて受診）に比べて1年後の矯正視力は有意に上昇（改善）し、5年後、10年後にも有意な視力低下はみられない⁶⁾。しかしながら、個々の症例を検討すると、10年後の矯正視力が0.1以下に低下した患者が7名（5%）おり、その視力低下の原因は白内障の進行（1名）、緑内障の進行（3名）、水疱性角膜症（3名）であった。このように、HTLV-1ぶどう膜炎では、眼内炎症のコントロールは副腎皮質ステロイドで比較的容易に行えるが、長期の経過の中でさまざまな眼合併症を生じて視力予後不良になる症例があるので注意を要する。

4) HTLV-1 ぶどう膜炎の疫学

全国大学病院眼科を対象に前向きなぶどう膜炎疫学調査が実施された⁵⁾。2009年6月1日～2010年5月30日の期間に調査参加36大学病院を受診したぶどう膜炎新患者3,830名のうち、HTLV-1ぶどう膜炎と診断されたものは29名（0.8%）であった（表1）。一方、HTLV-1高浸淫地域に位置する宮崎県都城市の宮田眼科病院では、2011～2014年のぶどう膜炎患者949名中、HTLV-1ぶどう膜炎は135名（14.2%）であり⁶⁾、同施設のぶどう膜炎原因疾患の第1位であった（表2）。このように、HTLV-1ぶどう膜炎は地域により患者数に非常に大きな隔たりがあり、九州、特に南部九州に患者が多い。

表2 HTLV-1高浸淫地域（宮崎県都城市）におけるぶどう膜炎

（文献6より引用）

原因疾患の内訳	比率 (%)
HTLV-1 ぶどう膜炎	14.2
サルコイドーシス	9.4
原田病	8.8
急性前部ぶどう膜炎（AAU）	4.4
眼トキソプラズマ症	3.8
ベーチェット病	3.2
ぶどう膜強膜炎	3.1
糖尿病虹彩炎	2.8
ヘルペス性虹彩炎	2.8
ポスナーシュロスマン症候群	2.4
眼トキソカラ症	2.0
特発性網膜血管炎	1.6
結核	0.8
多巣性脈絡膜炎	0.5
眼内リンパ腫	0.4
梅毒	0.3
水晶体起因性ぶどう膜炎	0.3
急性網膜壊死（ARN）	0.3
ハンセン病	0.3
猫ひっかき病	0.2
サイトメガロウイルス網膜炎	0.2
間質性腎炎	0.2
尋常性乾癬	0.2
交感性眼炎	0.1
その他	1.0
分類不能	37.0
合計 949 名	100.0

HTLV-1ぶどう膜炎の有病率（prevalence rate）に関する調査研究が北部九州（筑後地方）で行われ、112.2人/キャリア人口100,000人（男性58.6、女性152.0）と推計されている⁸⁾。これはHAMに比べてやや高い。

5) HTLV-1 ぶどう膜炎の病理・病態

HTLV-1ぶどう膜炎の発症機序、病理、病態について一連の研究がなされ、下記のことが明ら

かになっている。患者の眼内液の解析から、①眼局所にHTLV-1 プロウイルス^{2,9)}並びにウイルス粒子¹⁰⁾が検出され、HTLV-1 感染T細胞が浸潤している、②眼内浸潤HTLV-1 感染T細胞のT細胞受容体はポリクローナルである¹¹⁾、③患者の末梢血リンパ球ウイルス量は無症候キャリアのそれよりも有意に高い¹²⁾、④HTLV-1 プロウイルス量は末梢血よりも眼内の方が高い⁹⁾、④眼内に浸潤している感染T細胞はIL (interleukin)-6など、さまざまな炎症性サイトカインを多量に産生し、副腎皮質ステロイドにより抑制される¹⁰⁾などである。

以上のことから、HTLV-1 ぶどう膜炎患者では無症候キャリアよりもウイルス感染細胞が増加し、それが眼内に有意に集積するようになり、このHTLV-1 感染T細胞が種々の炎症性サイトカインを眼内に産生することにより生じる炎症と考えられる。しかし、何が契機で患者末梢血の感染T細胞が増加するのか、そして、どのような機序で眼内に集積するのかについては不明である。

3. ATL患者の眼病変

ATL患者ではHTLV-1 ぶどう膜炎はほとんどみられないが、ぶどう膜炎以外の眼病変を合併することがある。以下に、その概要を述べる。

1) 日和見眼感染症

ATL患者では、多様な眼科領域の日和見感染症を生じることがある。最も多いのはサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 網膜炎

である。CMV網膜炎は、網膜神経細胞にCMVが感染し、壊死病巣を来たすもので、緩徐に進行し、放置すれば失明に至る。ATL患者で視力低下などの眼症状があれば、CMV抗原血症を検査し、陽性であれば直ちに眼科の診察を受ける必要がある。治療はバラシクロビル®の全身投与あるいは硝子体注射を行う。

2) ATL細胞の眼内浸潤

ATL患者では稀に腫瘍細胞が眼内に浸潤して多彩な症状を呈することがある。網膜下の腫瘍病巣あるいは前房や硝子体の腫瘍細胞の浸潤等である。眼所見はぶどう膜炎や眼内B細胞リンパ腫に類似しているため、慎重に鑑別する必要がある。眼内液を採取して病理組織学的にATL細胞を同定するか、RT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction) でT細胞受容体のモノクロナリティーを確認する。

おわりに

内科診療において、HTLV-1 感染者が眼に関する自覚症状（霧視、飛蚊症、視力低下等）を訴えた場合、患者が無症候キャリアであればHTLV-1 ぶどう膜炎、HAMの場合もHTLV-1 ぶどう膜炎、ATLの場合はCMV網膜炎などの日和見眼感染症あるいはATL細胞の眼内浸潤の可能性が考えられる。そのような場合は、眼科の精密検査による診断が必要であり、早期に眼科専門医に紹介することが望ましい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Nakao K, et al : Seroprevalence of antibodies to HTLV-I in patients with ocular disorders. *Br J Ophthalmol* 75 : 76-78, 1991.
- 2) Mochizuki M, et al : Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I : seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. *J Infect Dis* 166 : 943-944, 1992.
- 3) Mochizuki M, et al : HTLV-I uveitis : A distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 83 : 236-239, 1992.
- 4) Watanabe T : Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 94 : 430-434, 2011.
- 5) Ohguro N, et al : The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 432-435, 2012.
- 6) Terada Y, et al : Human T-cell leukemia virus type 1 and eye diseases. *J Ocul Pharmacol Ther*, 33 : 216-223, 2017.
- 7) Yamaguchi K, et al : Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 78 : 163-166, 1994.
- 8) 池田英子, 他 : 筑後地方においえるHTLV-1ぶどう膜炎の推定有病率. *日眼会誌* 102 : 327-332, 1998.
- 9) Ono A, et al : Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 676-689, 1997.
- 10) Sagawa K, et al : Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. Detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest* 95 : 852-858, 1995.
- 11) Masuoka K, et al : Polyclonal use of T-cell receptor alpha for human T-cell lymphotropic virus type 1-infected T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 254-258, 1995.
- 12) Ono A, et al : Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients : a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 79 : 270-276, 1995.